

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CEPROTIN 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Proteína C de plasma humano purificada con anticuerpos monoclonales de ratón. CEPROTIN 500 UI\* se presenta como un polvo que contiene nominalmente 500 UI de proteína C humana por envase. El medicamento reconstituido con 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables contiene aproximadamente 100 UI/ml de proteína C humana.

La potencia (UI) se determina utilizando un método de sustrato cromogénico frente al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

\*1 Unidad Internacional (UI) de proteína C se corresponde con la actividad de la proteína C en 1 ml de plasma normal, medida por método amidolítico.

### Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 22,5 mg de sodio por vial.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Proteína C humana, polvo y disolvente para solución inyectable.

CEPROTIN es un polvo liofilizado o sólido friable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución tiene un pH de 6,7 a 7,3 y una osmolalidad de no menos de 240 mosmol/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CEPROTIN está indicado para la profilaxis y el tratamiento de la púrpura fulminante, la necrosis cutánea inducida por cumarinas y los episodios trombóticos venosos en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CEPROTIN debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de la coagulación/inhibidores en los que es posible la monitorización de la actividad de la proteína C.

#### Posología

La dosis debe ajustarse a los resultados de laboratorio para cada caso individual.

*Tratamiento de episodios agudos y profilaxis a corto plazo (incluyendo procedimientos invasivos):*

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% (1 UI/ml) y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Se aconseja una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg de proteína para la determinación de la recuperación y la semivida. Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando sustratos

cromatográficos para la determinación de los niveles plasmáticos de proteína C del paciente antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a las mediciones de laboratorio de la actividad de proteína C. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, y posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar de forma severa en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Si la respuesta a la inyección de CEPROTIN es satisfactoria (medida mediante ensayos cromogénicos), la dosis se puede reducir gradualmente hasta una administración cada 12 horas que garantice una actividad valle de proteína C  $>25\%$  ( $>0,25$  UI/ml).

Los pacientes tratados durante la fase aguda de su enfermedad pueden mostrar unos incrementos inferiores en la actividad de la proteína C. La amplia variación en las respuestas individuales implica que los efectos de CEPROTIN sobre los parámetros de la coagulación deben comprobarse regularmente.

En pacientes que reciban una administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica).

#### *Profilaxis a largo plazo:*

Para el tratamiento profiláctico a largo plazo, se recomienda una dosis de 45 a 60 UI/kg cada 12 horas. Se deben realizar mediciones de la actividad de la proteína C para asegurar niveles valle del 25 % o mayores. La dosis o la frecuencia de las perfusiones deben ajustarse en consecuencia.

En casos raros y excepcionales, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250 - 350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

#### *Tratamiento combinado:*

Si el régimen terapéutico del paciente se cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, sólo se debe interrumpir la sustitución de proteína C si se obtiene una anticoagulación estable (ver sección 4.5). Además, durante el inicio de terapia anticoagulante oral, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustarla incrementándola, en lugar de utilizar una dosis estándar de carga.

Al inicio de un tratamiento combinado con anticoagulantes (especialmente antagonistas de la vitamina K) y proteína C, deben mantenerse niveles estables de actividad de la proteína C por encima de 0,25 UI/ml (cromogénico) antes de iniciar la anticoagulación. Se recomienda una supervisión estrecha del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). En la combinación de concentrado de proteína C y anticoagulantes orales, se recomienda mantener el nivel valle de proteína C en un 10 % o mayor.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Población pediátrica*

En base a la experiencia clínica limitada que existe en niños, la cual incluye a 83 pacientes incluidos en los informes y ensayos, las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos (ver sección 5.1).

##### *Resistencia de proteína C activada (PCA)*

Se dispone de datos clínicos limitados que avalen la seguridad y la eficacia de CEPROTIN en pacientes con deficiencia congénita grave **combinada** de proteína C y con resistencia de PCA.

#### *Insuficiencia renal y/o hepática*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CEPROTIN en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Los pacientes con cualquiera de estas afecciones deben ser monitorizados más estrechamente.

#### Forma de administración

CEPROTIN se administra por inyección intravenosa después de la reconstitución del polvo para solución inyectable con agua esterilizada para preparaciones inyectables.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto excepto en niños con un peso corporal inferior a 10 kg en los que la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

Como cualquier medicamento intravenoso, es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. En el caso de que se produzcan síntomas alérgicos agudos o de riesgo vital, la administración debe realizarse en instalaciones que dispongan de medios de apoyo adecuados.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la proteína de ratón o a la heparina, excepto en el control de complicaciones trombóticas con riesgo vital.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Hipersensibilidad

Dado que no se puede excluir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad de tipo alérgico, se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen, prurito, urticaria generalizada, opresión torácica, jadeos, hipotensión y anafilaxis. Si se producen estos síntomas, deben informar al médico. Se aconseja interrumpir la administración del medicamento inmediatamente.

En caso de shock, se deben seguir los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock.

#### Inhibidores

Si el medicamento se utiliza en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C.

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A.

Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p. ej. anemia hemolítica).

Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente medicamentos de proteína C derivados de plasma humano.

#### Trombocitopenia inducida por la heparina (TIH)

CEPROTIN puede contener trazas de heparina. Pueden producirse reacciones alérgicas inducidas por la heparina que pueden asociarse con un rápido descenso del número de trombocitos (TIH). En pacientes con TIH pueden producirse síntomas como trombosis arterial y venosa, coagulación intravascular diseminada, púrpura, petequia y hemorragia gastrointestinal (melenas). Si se sospecha de TIH, debe determinarse el número de trombocitos inmediatamente y, si es necesario, se debe interrumpir la terapia con CEPROTIN. La identificación de TIH es complicada dado que estos síntomas pueden estar ya presentes en pacientes en fase aguda con deficiencia congénita grave de proteína C. Los pacientes con TIH en el futuro, deben evitar utilizar medicamentos que contengan heparina.

#### Medicación anticoagulante concomitante

En el ámbito de la experiencia clínica se han observado varios episodios hemorrágicos. La administración de medicación anticoagulante concomitante (tal como, heparina) puede ser la responsable de estos episodios hemorrágicos. Sin embargo, no se puede descartar totalmente que la administración de CEPROTIN pueda contribuir además a estos episodios.

#### Sodio

Este medicamento contiene 22,5 mg de sodio por vial equivalente a 1,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos.

#### Interacción con antagonistas de la vitamina K

En pacientes que inician el tratamiento con anticoagulantes orales del grupo de los antagonistas de la vitamina K (p. ej. warfarina) puede aparecer un estado de hipercoagulabilidad transitoria antes de que el efecto anticoagulante deseado sea aparente. Este efecto transitorio puede explicarse por el hecho de que la proteína C, proteína plasmática dependiente de la vitamina K, tiene una semivida más corta que la mayoría de las proteínas dependientes de la vitamina K (p. ej. II, IX y X). Posteriormente, en la fase inicial del tratamiento, la actividad de la proteína C se suprime más rápidamente que la de los factores procoagulantes. Por esta razón, si el paciente pasa a terapia con anticoagulantes orales, la sustitución con proteína C debe continuar hasta lograr una anticoagulación estable. Aunque en cualquier paciente puede producirse necrosis cutánea inducida por warfarina durante el inicio de la terapia anticoagulante oral, los individuos con deficiencia congénita de proteína C son especialmente pacientes de riesgo. (Ver sección 4.2).

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque CEPROTIN se ha utilizado de forma segura en el tratamiento de mujeres embarazadas con deficiencia de proteína C, su seguridad de uso durante el embarazo de seres humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Además, no se dispone de información sobre la excreción de la proteína C en la leche materna. Por tanto, se debe valorar el beneficio de utilizar CEPROTIN durante el embarazo y la lactancia frente al riesgo para la madre y el niño, y debe utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

Para obtener información sobre la infección por parvovirus B19, ver sección 4.4.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CEPROTIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Como con cualquier medicamento de administración intravenosa es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Debe informarse a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir angioedema, ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, prurito, urticaria generalizada, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y jadeos. Debe advertirse a los pacientes de que deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecen (ver sección 4.4).

##### Tabla de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos con CEPROTIN, se notificaron un total de 3 reacciones adversas (RAM) no graves en 1 paciente de los 67 reclutados (exantema y prurito (agrupados como hipersensibilidad) y mareo). En total se han proporcionado 6.375 administraciones de CEPROTIN.

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La distribución de las RAM relacionadas es como se indica a continuación:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Término preferente	Categoría de frecuencia por perfusiones
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Exantema	Raras
		Prurito	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Mareo	Raras

##### Experiencia poscomercialización

Se han observado las siguientes RAM en la experiencia poscomercialización y no se conoce la frecuencia de estas RAM:

**Trastornos psiquiátricos:** inquietud

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** hiperhidrosis

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** reacción en la zona de inyección

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con CEPROTIN.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: grupo antitrombóticos, código ATC: B01AD12

#### Mecanismo de acción

La proteína C es una glicoproteína anticoagulante dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado. Por medio del complejo trombina/trombomodulina se convierte en PCA en la superficie endotelial. La PCA es una proteasa sérica con potente efecto anticoagulante, especialmente en presencia de su cofactor, la proteína S. La PCA ejerce su efecto por la inactivación de las formas activadas de los factores V y VIII lo que conduce a un descenso en la formación de trombina. La PCA también ha mostrado tener efectos profibrinolíticos.

La administración intravenosa de CEPROTIN proporciona un aumento inmediato pero temporal de los niveles plasmáticos de proteína C. La sustitución de la proteína C en pacientes deficientes de proteína C permite el control o, si se administra de forma profiláctica, la prevención de las complicaciones trombóticas.

#### Eficacia clínica

Se ha completado un estudio clínico de fase II/III, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de 3 partes en sujetos con deficiencia congénita grave de proteína C para evaluar la eficacia y la seguridad del concentrado de proteína C (estudio pivotal 400101). Este estudio incluyó a 18 sujetos con deficiencia de proteína C congénita grave definida como un nivel de actividad de proteína C <20 % y con una mediana de edad de 5,8 años (rango de 0 a 26 años). En el grupo de profilaxis a largo plazo, la mediana de la edad fue de 2,8 años (rango de 0 a 22 años). Un total de 24 episodios de púrpura fulminante (PF), necrosis cutánea inducida por cumarina (CISN) y otros eventos tromboembólicos vasculares fueron tratados con CEPROTIN en 11 sujetos. Se analizaron siete ciclos de profilaxis a corto plazo antes de la cirugía o el inicio del tratamiento anticoagulante y ocho ciclos de profilaxis a largo plazo. Los resultados de este estudio demuestran que CEPROTIN es eficaz para el tratamiento de episodios trombóticos agudos y respaldan el uso de CEPROTIN para el tratamiento profiláctico trombótico tanto a corto como a largo plazo.

Otra experiencia con CEPROTIN incluye los casos notificados y un ensayo clínico con un total de 69 pacientes pediátricos con deficiencia adquirida de proteína C. Es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de búsqueda de dosis para la indicación de deficiencia adquirida de proteína C debida a sepsis meningocócica (IMAG 112). Estos informes sugieren que CEPROTIN se tolera bien en niños y neonatos.

Las dosis de los ensayos mencionados anteriormente, los cuales incluyen un total de 87 pacientes, indican que las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Para obtener datos farmacocinéticos se evaluaron 21 pacientes asintomáticos con deficiencia homocigótica o doble heterocigótica de proteína C. La actividad plasmática de la proteína C se midió mediante ensayo cromogénico. Las semividas individuales variaron de 4,4 a 15,8 horas utilizando un modelo compartimental y de 4,9 a 14,7 utilizando un método no compartimental. La recuperación incremental individual presentó un rango de 0,50 a 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Los pacientes tenían diferencias significativas en edad, peso corporal y volumen plasmático.

En pacientes con enfermedad trombotica aguda, tanto el aumento de niveles plasmáticos de proteína C como de la semivida pueden estar considerablemente reducidos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La proteína C que contiene CEPROTIN es un componente normal del plasma humano y actúa como la proteína endógena. Por tanto, no se considera necesario efectuar estudios experimentales sobre efectos cancerígenos o mutagénicos, sobre todo en especies heterólogas.

Los estudios de toxicidad a dosis única demostraron que incluso dosis varias veces la dosis humana recomendada por kilogramo de peso corporal (10 veces) no producían efectos tóxicos en los roedores.

CEPROTIN no dio efecto mutagénico con el test de Ames.

No se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas dado que experiencias previas con medicamentos coagulantes demostraron que son de limitado valor. La diferencia entre las especies receptoras y la proteína C dará como resultado inevitable una respuesta inmune con formación de anticuerpos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Albúmina humana  
Citrato trisódico dihidratado  
Cloruro sódico

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.



#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

500 UI y 1.000 UI: El polvo CEPROTIN se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I (500 UI) o hidrolítico tipo II (1.000 UI).

El disolvente se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I. Los viales de producto y de solvente están cerrados con tapones de goma de butilo.

Cada envase también contiene:

- una aguja de transferencia
- una aguja filtro

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable CEPROTIN, con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Girar suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo. Después de la reconstitución la solución es incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

La solución se extrae con la aguja filtro estéril e introduce en la jeringa desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro nueva para extraer el CEPROTIN reconstituido de cada vial. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente por inyección intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 julio 2001

Fecha de la última renovación: 16 julio 2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CEPROTIN 1.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Proteína C de plasma humano purificada con anticuerpos monoclonales de ratón. CEPROTIN 1.000 UI\* se presenta como un polvo que contiene nominalmente 1.000 UI de proteína C humana por envase. El medicamento reconstituido con 10 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables contiene aproximadamente 100 UI/ml de proteína C humana.

La potencia (UI) se determina utilizando un método de sustrato cromogénico frente al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

\*1 Unidad Internacional (UI) de proteína C se corresponde con la actividad de la proteína C en 1 ml de plasma normal, medida por método amidolítico.

### Excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene 44,9 mg de sodio por vial.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Proteína C humana, polvo y disolvente para solución inyectable.

CEPROTIN es un polvo liofilizado o sólido friable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución tiene un pH de 6,7 a 7,3 y una osmolalidad de no menos de 240 mosmol/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

CEPROTIN está indicado para la profilaxis y el tratamiento de la púrpura fulminante, la necrosis cutánea inducida por cumarinas y los episodios trombóticos venosos en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con CEPROTIN debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de la coagulación/inhibidores en los que es posible la monitorización de la actividad de la proteína C.

#### Posología

La dosis debe ajustarse a los resultados de laboratorio para cada caso individual.

*Tratamiento de episodios agudos y profilaxis a corto plazo (incluyendo procedimientos invasivos):*

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% (1 UI/ml) y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Se aconseja una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg de proteína para la determinación de la recuperación y la semivida. Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando sustratos

cromatográficos para la determinación de los niveles plasmáticos de proteína C del paciente antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a las mediciones de laboratorio de la actividad de proteína C. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, y posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar de forma severa en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Si la respuesta a la inyección de CEPROTIN es satisfactoria (medida mediante ensayos cromogénicos), la dosis se puede reducir gradualmente hasta una administración cada 12 horas que garantice una actividad valle de proteína C  $>25\%$  ( $>0,25$  UI/ml).

Los pacientes tratados durante la fase aguda de su enfermedad pueden mostrar unos incrementos inferiores en la actividad de la proteína C. La amplia variación en las respuestas individuales implica que los efectos de CEPROTIN sobre los parámetros de la coagulación deben comprobarse regularmente.

En pacientes que reciban una administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica).

#### *Profilaxis a largo plazo:*

Para el tratamiento profiláctico a largo plazo, se recomienda una dosis de 45 a 60 UI/kg cada 12 horas. Se deben realizar mediciones de la actividad de la proteína C para asegurar niveles valle del 25 % o mayor. La dosis o la frecuencia de las perfusiones deben ajustarse en consecuencia.

En casos raros y excepcionales, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250 - 350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

#### *Tratamiento combinado:*

Si el régimen terapéutico del paciente se cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, solo se debe interrumpir la sustitución de proteína C si se obtiene una anticoagulación estable (ver sección 4.5). Además, durante el inicio de terapia anticoagulante oral, se recomienda empezar con una dosis baja y ajustarla incrementándola, en lugar de utilizar una dosis estándar de carga.

Al inicio de un tratamiento combinado con anticoagulantes (especialmente antagonistas de la vitamina K) y proteína C, deben mantenerse niveles estables de actividad de la proteína C por encima de 0,25 UI/ml (cromogénica) antes de iniciar la anticoagulación. Se recomienda una supervisión estrecha del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés). En la combinación de concentrado de proteína C y anticoagulantes orales, se recomienda mantener el nivel valle de proteína C un 10 % o mayor.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Población pediátrica*

En base a la experiencia clínica limitada que existe en niños, la cual incluye a 83 pacientes incluidos en los informes y ensayos, las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos (ver sección 5.1).

### *Resistencia de proteína C activada (PCA)*

Se dispone de datos clínicos limitados que avalen la seguridad y la eficacia de CEPROTIN en pacientes con deficiencia congénita grave **combinada** de proteína C y con resistencia de PCA.

### *Insuficiencia renal y/o hepática*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de CEPROTIN en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Los pacientes con cualquiera de estas afecciones deben ser monitorizados más estrechamente.

### Forma de administración

CEPROTIN se administra por inyección intravenosa después de la reconstitución del polvo para solución para inyectable con agua esterilizada para preparaciones inyectables.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto excepto en niños con un peso corporal inferior a 10 kg en los que la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

Como cualquier medicamento intravenoso, es posible que aparezcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. En el caso de que se produzcan síntomas alérgicos agudos o de riesgo vital, la administración debe realizarse en instalaciones que dispongan de medios de apoyo adecuados.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la proteína de ratón o a la heparina, excepto en el control de complicaciones trombóticas con riesgo vital.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### Hipersensibilidad

Dado que no se puede excluir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad de tipo alérgico, se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen, prurito, urticaria generalizada, opresión torácica, jadeos, hipotensión y anafilaxis. Si se producen estos síntomas, deben informar al médico. Se aconseja interrumpir la administración del medicamento inmediatamente.

En caso de shock, se deben seguir los estándares médicos actuales para el tratamiento del shock.

### Inhibidores

Si el medicamento se utiliza en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C.

### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la realización de pruebas de detección para las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de

infección, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, si se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es aplicable también a los virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A.

Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (p. ej. anemia hemolítica).

Debe considerarse una vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente medicamentos de proteína C derivados de plasma humano.

#### Trombocitopenia inducida por la heparina (TIH)

CEPROTIN puede contener trazas de heparina. Pueden producirse reacciones alérgicas inducidas por la heparina que pueden asociarse con un rápido descenso del número de trombocitos (TIH). En pacientes con TIH pueden producirse síntomas como trombosis arterial y venosa, coagulación intravascular diseminada, púrpura, petequia y hemorragia gastrointestinal (melenas). Si se sospecha de TIH, debe determinarse el número de trombocitos inmediatamente y, si es necesario, se debe interrumpir la terapia con CEPROTIN. La identificación de TIH es complicada dado que estos síntomas pueden estar ya presentes en pacientes en fase aguda con deficiencia congénita grave de proteína C. Los pacientes con TIH en el futuro, deben evitar utilizar medicamentos que contengan heparina.

#### Medicación anticoagulante concomitante

En el ámbito de la experiencia clínica se han observado varios episodios hemorrágicos. La administración de medicación anticoagulante concomitante (tal como, heparina) puede ser la responsable de estos episodios hemorrágicos. Sin embargo, no se puede descartar totalmente que la administración de CETROPIN pueda contribuir además a estos episodios.

#### Sodio

Este medicamento contiene 44,9 mg de sodio por vial equivalente a 2,2% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos

#### Interacción con antagonistas de la vitamina K

En pacientes que inician el tratamiento con anticoagulantes orales del grupo de los antagonistas de la vitamina K (p. ej. warfarina) puede aparecer un estado de hipercoagulabilidad transitoria antes de que el efecto anticoagulante deseado sea aparente. Este efecto transitorio puede explicarse por el hecho de que la proteína C, proteína plasmática dependiente de la vitamina K, tiene una semivida más corta que la mayoría de las proteínas dependientes de la vitamina K (p. ej. II, IX y X). Posteriormente, en la fase inicial del tratamiento, la actividad de la proteína C se suprime más rápidamente que la de los factores procoagulantes. Por esta razón, si el paciente pasa a terapia con anticoagulantes orales, la sustitución con proteína C debe continuar hasta lograr una anticoagulación estable. Aunque en cualquier paciente puede producirse necrosis cutánea inducida por warfarina durante el inicio de la terapia anticoagulante oral, los individuos con deficiencia congénita de proteína C son especialmente pacientes de riesgo (ver sección 4.2).

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Aunque CEPROTIN se ha utilizado de forma segura en el tratamiento de mujeres embarazadas con deficiencia de proteína C, su seguridad de uso durante el embarazo de seres humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Además, no se dispone de información sobre la excreción de la proteína C en la leche materna. Por tanto, se debe valorar el beneficio de utilizar CEPROTIN durante el embarazo y la lactancia frente al riesgo para la madre y el niño, y deberá utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

Para obtener información sobre la infección por parvovirus B19, ver sección 4.4.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CEPROTIN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Como con cualquier medicamento de administración intravenosa es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Debe informarse a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden incluir angioedema, ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, prurito, urticaria generalizada, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y jadeos. Debe advertirse a los pacientes de que deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecen (ver sección 4.4).

##### Tabla de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos con CEPROTIN, se notificaron un total de 3 reacciones adversas (RAM) no graves no graves en 1 paciente de los 67 reclutados (exantema y prurito (agrupados como hipersensibilidad) y mareo). En total se han proporcionado 6.375 administraciones de CEPROTIN. La distribución de las RAM relacionadas es como se indica a continuación:

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Cclasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Término preferente	Categoría de frecuencia por perfusiones
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Exantema	Raras
		Prurito	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Mareo	Raras

##### Experiencia poscomercialización

Se han observado las siguientes RAM en la experiencia poscomercialización y no se conoce la frecuencia de estas RAM:

**Trastornos psiquiátricos:** inquietud

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** hiperhidrosis

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** reacción en la zona de inyección

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis con CEPROTIN.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: grupo antitrombóticos, código ATC: B01AD12

#### Mecanismo de acción

La proteína C es una glicoproteína anticoagulante dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado. Por medio del complejo trombina/trombomodulina se convierte en PCA en la superficie endotelial. La PCA es una proteasa sérica con potente efecto anticoagulante, especialmente en presencia de su cofactor, la proteína S. La PCA ejerce su efecto por la inactivación de las formas activadas de los factores V y VIII lo que conduce a un descenso en la formación de trombina. La PCA también ha mostrado tener efectos profibrinolíticos.

La administración intravenosa de CEPROTIN proporciona un aumento inmediato pero temporal de los niveles plasmáticos de proteína C. La sustitución de la proteína C en pacientes deficientes de proteína C permite el control o, si se administra de forma profiláctica, la prevención de las complicaciones trombóticas.

#### Eficacia clínica

Se ha completado un estudio clínico de fase II/III, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de 3 partes en sujetos con deficiencia congénita grave de proteína C para evaluar la eficacia y la seguridad del concentrado de proteína C (estudio pivotal 400101). Este estudio incluyó a 18 sujetos con deficiencia de proteína C congénita grave definida como un nivel de actividad de proteína C <20 % y con una mediana de edad de 5,8 años (rango de 0 a 26 años). En el grupo de profilaxis a largo plazo, la mediana de la edad fue de 2,8 años (rango de 0 a 22 años). Un total de 24 episodios de púrpura fulminante (PF), necrosis cutánea inducida por cumarina (CISN) y otros eventos tromboembólicos vasculares fueron tratados con CEPROTIN en 11 sujetos. Se analizaron siete ciclos de profilaxis a corto plazo antes de la cirugía o el inicio del tratamiento anticoagulante y ocho ciclos de profilaxis a largo plazo. Los resultados de este estudio demuestran que CEPROTIN es eficaz para el tratamiento de episodios trombóticos agudos y respaldan el uso de CEPROTIN para el tratamiento profiláctico trombótico tanto a corto como a largo plazo.

Otra experiencia con CEPROTIN incluye los casos notificados y un ensayo clínico con un total de 69 pacientes pediátricos con deficiencia adquirida de proteína C. Es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de búsqueda de dosis para la indicación de deficiencia adquirida de proteína C debida a sepsis meningocócica (IMAG 112). Estos informes sugieren que CEPROTIN se tolera bien en niños y neonatos.



Las dosis de los ensayos mencionados anteriormente, los cuales incluyen un total de 87 pacientes, indican que las recomendaciones posológicas para adultos se consideran válidas para el grupo de pacientes neonatos y pediátricos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Para obtener datos farmacocinéticos se evaluaron 21 pacientes asintomáticos con deficiencia homocigótica o doble heterocigótica de proteína C. La actividad plasmática de la proteína C se midió mediante ensayo cromogénico. Las semividas individuales variaron de 4,4 a 15,8 horas utilizando un modelo compartimental y de 4,9 a 14,7 utilizando un método no compartimental. La recuperación incremental individual presentó un rango de 0,50 a 1,76 [(IU/dl)/(IU/kg)]. Los pacientes tenían diferencias significativas en edad, peso corporal y volumen plasmático.

En pacientes con enfermedad trombótica aguda, tanto el aumento de niveles plasmáticos de proteína C como de la semivida pueden estar considerablemente reducidos.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La proteína C que contiene CEPROTIN es un componente normal del plasma humano y actúa como la proteína endógena. Por tanto, no se considera necesario efectuar estudios experimentales sobre efectos cancerígenos o mutagénicos, sobre todo en especies heterólogas.

Los estudios de toxicidad a dosis única demostraron que incluso dosis varias veces la dosis humana recomendada por kilogramo de peso corporal (10 veces) no producían efectos tóxicos en los roedores.

CEPROTIN no dio efecto mutagénico con el test de Ames.

No se realizaron estudios de toxicidad a dosis repetidas dado que experiencias previas con medicamentos coagulantes demostraron que son de limitado valor. La diferencia entre las especies receptoras y la proteína C dará como resultado inevitable una respuesta inmune con formación de anticuerpos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Polvo

Albúmina humana  
Citrato trisódico dihidratado  
Cloruro sódico

#### Disolvente

Agua esterilizada para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

500 UI y 1.000 UI: El polvo CEPROTIN se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I (500 UI) o hidrolítico tipo II (1.000 UI).

El disolvente se presenta en viales de vidrio neutro hidrolítico tipo I. Los viales de producto y de solvente están cerrados con tapones de goma de butilo.

Cada envase también contiene:

- una aguja de transferencia
- una aguja filtro

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable CEPROTIN, con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Girar suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo. Después de la reconstitución la solución es incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

La solución se extrae con la aguja filtro estéril e introduce en la jeringa desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro nueva para extraer el CEPROTIN reconstituido de cada vial. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente por inyección intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/002

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 16 julio 2001

Fecha de la última renovación: 16 julio 2006

## **10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Takeda Manufacturing Austria AG  
Benatzkygasse 2-6  
1221 Viena  
Austria

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil

beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEPROTIN 500 UII  
Polvo y disolvente para solución inyectable  
proteína C humana

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Albúmina humana, citrato trisódico dihidratado y cloruro sódico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Contenido:  
Polvo y disolvente para solución inyectable.  
Una aguja de transferencia y una aguja filtro.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

Cad.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Viena  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ceprothin 500

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CEPROTIN 500 UI  
Polvo para solución inyectable.  
proteína C humana  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**6. OTROS**

**AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES**

5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables

**FECHA DE CADUCIDAD.**

Cad.:

**NÚMERO DE LOTE.**

Lote.:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEPROTIN 1.000 UII  
Polvo y disolvente para solución inyectable  
proteína C humana

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Albúmina humana, citrato trisódico dihidratado y cloruro sódico

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Contenido:  
Polvo y disolvente para solución inyectable.  
Una aguja de transferencia y una aguja filtro.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

Cad.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. Mantener en el envase original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Viena  
Austria

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/190/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ceprotin 1.000

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CEPROTIN 1.000 UI  
Polvo para solución inyectable.  
proteína C humana  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Un vial proporciona 100 UI de proteína C humana por ml tras reconstituir según se recomienda.

**6. OTROS**

**AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES**

10 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables.

**FECHA DE CADUCIDAD.**

Cad.:

**NÚMERO DE LOTE.**

Lote.:



## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### CEPROTIN 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable. proteína C humana

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN
3. Cómo usar CEPROTIN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CEPROTIN
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza

CEPROTIN pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Este medicamento contiene Proteína C, una proteína natural sintetizada en el hígado y presente en su sangre. La Proteína C tiene un papel importante en la prevención de la formación excesiva de coágulos y, por tanto, se utiliza prevenir y/o tratar la trombosis intravascular.

CEPROTIN se utiliza en el tratamiento y prevención de lesiones trombóticas y hemorrágicas (denominadas púrpura fulminante) en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C. CEPROTIN también puede utilizarse en el tratamiento y la prevención de una complicación rara de un medicamento que previene la formación de trombos en la sangre (medicación anticoagulante denominada cumarina) que puede dar lugar a lesiones cutáneas graves (necrosis). Además, CEPROTIN también puede utilizarse en el tratamiento de episodios de coágulos de sangre (trombóticos venosos).

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN

##### No use CEPROTIN

- si es alérgico a la proteína C humana o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) incluyendo la proteína de ratón o la heparina.

Sin embargo, en caso de complicaciones trombóticas que pongan en peligro la vida, su médico decidirá si debe continuar el tratamiento con CEPROTIN o no.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar CEPROTIN. Tenga especial cuidado con CEPROTIN, si se producen síntomas de alergia. Los síntomas de alergia incluyen exantema, urticaria, dificultad para respirar, descenso de la tensión arterial, opresión del pecho y shock. Si se producen dichos síntomas durante la administración de CEPROTIN, se debe parar la inyección. Dichos síntomas

pueden constituir una reacción alérgica a cualquiera de los componentes, a la proteína de ratón o a la heparina. El medicamento puede contener elementos traza de heparina y/o proteína de ratón como resultado del proceso de fabricación. Si se producen dichas reacciones, su médico decidirá cuál es el tratamiento más adecuado.

Si se utiliza el medicamento en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C que pueden inhibir la proteína C y por lo tanto disminuir el efecto del medicamento. Sin embargo, hasta la fecha, esto no se ha observado en los ensayos clínicos.

Cuando se elaboran medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se tienen en cuenta ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a pacientes. Estas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de plasma y sangre, para asegurarse de excluir a aquellos en situación de riesgo de ser portadores de infecciones, y el control en las donaciones individuales y los bancos de plasma de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos también incluyen etapas en el procesado de la sangre o plasma que puedan inactivar o eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de enfermedades infecciosas. Esto se refiere también a virus desconocidos o emergentes u otros posibles tipos de infección.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con el sistema inmunológico deprimido o con algún tipo de anemia (p. ej. anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle una vacunación apropiada frente a la hepatitis A y B si usted recibe frecuentemente el factor VIII derivado de plasma humano.

### **Uso de CEPROTIN con otros medicamentos**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si cambia de tratamiento con anticoagulantes orales, el tratamiento con CEPROTIN debe continuar hasta que el nivel en sangre del medicamento anticoagulante oral sea adecuado y estable.

### **Uso de CEPROTIN con alimentos y bebidas**

No aplicable.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si CEPROTIN puede utilizarse durante el embarazo o la lactancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

CEPROTIN no tiene influencia sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

### **CEPROTIN contiene sodio**

Este medicamento contiene 22,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

### 3. Cómo usar CEPROTIN

CEPROTIN está destinado para administración intravenosa (perfusión dentro de una vena). Le será administrado bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de coagulación/inhibidores donde es posible la monitorización de la actividad de proteína C. La dosificación variará dependiendo de su condición y peso corporal.

#### Dosis

La dosis, la frecuencia de la administración y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de proteína C así como de su estado clínico y sus niveles plasmáticos de proteína C. Estos deben ajustarse en base a la eficacia clínica y los resultados de laboratorio.

Tratamiento de episodios agudos y profilaxis a corto plazo:

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% (1 UI/ml) y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Debe administrarse una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg. Su médico obtendrá varias muestras de sangre para determinar durante cuánto tiempo se mantiene la proteína C en su cuerpo.

Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando substratos cromogénicos para la determinación de su nivel plasmático de proteína C antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a la actividad de la proteína C medida en laboratorio. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar gravemente en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Si la respuesta a la inyección de CEPROTIN es satisfactoria, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una administración cada 12 horas que garantice una actividad valle de proteína C >25 %.

Si usted recibe administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica).

Profilaxis a largo plazo:

Para el tratamiento profiláctico a largo plazo, se recomienda una dosis de 45 a 60 UI/kg cada 12 horas. Se deben realizar mediciones de la actividad de la proteína C para asegurar niveles valle del 25 % o mayores.

En casos raros, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250 - 350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

Si tiene una enfermedad hepática o renal, por favor informe a su médico, dado que tendría que ajustarle el tratamiento de la forma adecuada.

Tratamiento combinado:

Si usted cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, la sustitución de la proteína C sólo se suspenderá cuando se obtenga una anticoagulación estable (ver “información importante sobre algunos de los componentes de CEPROTIN”).

Al inicio de un tratamiento combinado con anticoagulantes (especialmente antagonistas de la vitamina K) y proteína C, deben mantenerse niveles estables de actividad de la proteína C por encima de 0,25 UI/ml antes de iniciar la anticoagulación. Se recomienda una supervisión estrecha del índice internacional normalizado (IIN). En la combinación de concentrado de proteína C y anticoagulantes orales, el nivel valle de proteína C debe mantenerse en un 10 % o mayor.

Su médico podrá ajustar su tratamiento de la forma adecuada si usted tiene resistencia a la PCA, lo que constituye un factor de riesgo tromboembólico que está presente en hasta el 5% de la población de Europa.

### **Administración**

CEPROTIN le será administrado por inyección intravenosa tras reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable, con agua esterilizada para preparaciones inyectables. Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que usted recibe una dosis de CEPROTIN para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reconstituya el polvo liofilizado de CEPROTIN para solución inyectable con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Haga girar suavemente el vial hasta que se haya disuelto todo el polvo.

Una vez reconstituida, se extrae la solución con la aguja filtro estéril y se pasa a una jeringuilla desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro estéril nueva para cada vial de CEPROTIN reconstituido. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente, por inyección intravenosa.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto. En niños con peso corporal inferior a 10 kg, la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

La solución no utilizada, los viales vacíos y las agujas y jeringas utilizadas deben ser eliminados adecuadamente.

La frecuencia y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de su déficit de proteína C, de los resultados de la determinación de los niveles de proteína C en su plasma, así como de la localización y el grado de la trombosis.

En caso de trombosis aguda, puede administrarse CEPROTIN cada 6 horas. Según disminuya la tendencia a la formación de trombos puede reducirse la frecuencia.

### **Si usa más CEPROTIN del que debe**

Se recomienda cumplir con el nivel de dosis y frecuencia de administración recomendada por su médico. En caso de administrar más CEPROTIN del recomendado, informe a su médico tan pronto como sea posible.

### **Si olvidó usar CEPROTIN**

No aplicable.

### **Si interrumpe el tratamiento con CEPROTIN**

No deje de usar CEPROTIN sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede notar alguno de los siguientes efectos adversos después de la administración de CEPROTIN:

- Como con cualquier medicamento administrado por perfusión en vena, es posible que se produzcan reacciones alérgicas incluyendo reacciones graves y que pongan en peligro la vida (anafilaxia).  
Debe estar advertido de los signos iniciales de reacciones alérgicas tales como ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, urticaria, dificultad para respirar, náuseas, dolor de cabeza, letargo, descenso de la presión sanguínea y opresión del pecho.
- Los siguientes efectos adversos fueron observados raramente durante ensayos clínicos (menos de 1 caso por 1.000 administraciones proporcionadas a pacientes): picor (prurito), erupción y mareo.
- En la experiencia poscomercialización se ha observado inquietud, aumento de la sudoración y dolor y enrojecimiento en la zona de inyección.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de CEPROTIN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior original para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de CEPROTIN**

Polvo:

- El principio activo es proteína C humana
- Los demás componentes son albúmina humana, citrato trisódico dihidratado y cloruro sódico.  
Disolvente: Agua esterilizada para preparaciones inyectables.

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

CEPROTIN se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable y es un polvo o sólido fácilmente desmenuzable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución es

de incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

Cada envase también contiene una aguja de transferencia y una aguja filtro.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS SA  
Tel: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς ΑΕ  
Τηλ.: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto: .**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.



## Prospecto: información para el usuario

### CEPROTIN 1.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable. proteína C humana

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN
3. Cómo usar CEPROTIN
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CEPROTIN
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es CEPROTIN y para qué se utiliza

CEPROTIN pertenece a una clase de medicamentos denominados antitrombóticos. Este medicamento contiene Proteína C que se sintetiza en el hígado y que también está presente en su sangre. La Proteína C tiene un papel importante en la prevención de la formación excesiva de coágulos, y, por tanto, se utiliza para prevenir y/o tratar la trombosis intravascular.

CEPROTIN se utiliza en el tratamiento y prevención de lesiones trombóticas y hemorrágicas (denominadas púrpura fulminante) en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C. CEPROTIN también puede utilizarse en el tratamiento y la prevención de una complicación rara de un medicamento que previene la formación de trombos en la sangre (medicación anticoagulante denominada cumarina) que puede dar lugar a lesiones cutáneas graves (necrosis). Además, CEPROTIN también puede utilizarse en el tratamiento de episodios de coágulos de sangre (trombóticos venosos).

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEPROTIN

##### No use CEPROTIN

- si es alérgico a la proteína C humana o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) incluyendo la proteína de ratón o la heparina.

Sin embargo, en caso de complicaciones trombóticas que pongan en peligro la vida, su médico decidirá si debe continuar el tratamiento con CEPROTIN o no.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar CEPROTIN. Tenga especial cuidado con CEPROTIN, si se producen síntomas de alergia. Los síntomas de alergia incluyen exantema, urticaria, dificultad para respirar, descenso de la tensión arterial, opresión del pecho y shock. Si se producen dichos síntomas durante la administración de CEPROTIN, se debe parar la inyección. Dichos síntomas

pueden constituir una reacción alérgica a cualquiera de los componentes, a la proteína de ratón o a la heparina. El medicamento puede contener elementos traza de heparina y/o proteína de ratón como resultado del proceso de fabricación. Si se producen dichas reacciones, su médico decidirá cuál es el tratamiento más adecuado.

Si se utiliza el medicamento en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C, pueden desarrollarse anticuerpos inhibidores de la proteína C que pueden inhibir la proteína C y por lo tanto disminuir el efecto del medicamento. Sin embargo, hasta la fecha, esto no se ha observado en los ensayos clínicos.

Cuando se elaboran medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se tienen en cuenta ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a pacientes. Estas incluyen una selección cuidadosa de los donantes de plasma y sangre, para asegurarse de excluir a aquellos en situación de riesgo de ser portadores de infecciones, y el control en las donaciones individuales y los bancos de plasma de signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos medicamentos también incluyen etapas en el procesado de la sangre o plasma que puedan inactivar o eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de enfermedades infecciosas. Esto se refiere también a virus desconocidos o emergentes u otros posibles tipos de infección.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus no encapsulados de la hepatitis A. Las medidas tomadas pueden no ser suficientes frente a virus no encapsulados, como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con el sistema inmunológico deprimido o con algún tipo de anemia (p. ej. anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle una vacunación apropiada frente a la hepatitis A y B si usted recibe frecuentemente el factor VIII derivado de plasma humano.

#### **Uso de CEPROTIN con otros medicamentos**

En la actualidad no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si cambia de tratamiento con anticoagulantes orales, el tratamiento con CEPROTIN debe continuar hasta que el nivel en sangre del medicamento anticoagulante oral sea adecuado y estable.

#### **Uso de CEPROTIN con alimentos y bebidas**

No aplicable.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si CEPROTIN puede utilizarse durante el embarazo y el periodo de lactancia.

#### **Conducción y uso de máquinas**

CEPROTIN no tiene influencia sobre la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

#### **CEPROTIN contiene sodio**

Este medicamento contiene 44,9 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 2,2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

### 3. Cómo usar CEPROTIN

CEPROTIN está destinado para administración intravenosa (perfusión dentro de una vena). Le será administrado bajo la estrecha supervisión de un médico con experiencia en la terapia de sustitución con factores de coagulación/inhibidores donde es posible la monitorización de la actividad de proteína C. La dosificación variará dependiendo de su condición y peso corporal.

#### Dosis

La dosis, la frecuencia de la administración y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de proteína C así como de su estado clínico y sus niveles plasmáticos de proteína C. Estos deben ajustarse en base a la eficacia clínica y los resultados de laboratorio.

Tratamiento de episodios agudos y profilaxis a corto plazo:

Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% (1 UI/ml) y la actividad debe mantenerse por encima del 25% a lo largo de la duración del tratamiento.

Debe administrarse una dosis inicial de 60 a 80 UI/kg. Su médico obtendrá varias muestras de sangre para determinar durante cuánto tiempo se mantiene la proteína C en su cuerpo.

Se recomienda la medición de la actividad de la proteína C utilizando substratos cromogénicos para la determinación de su nivel plasmático de proteína C antes y durante el tratamiento con CEPROTIN.

La dosis debe determinarse en base a la actividad de la proteína C medida en laboratorio. En el caso de un suceso trombótico agudo la determinación debe realizarse cada 6 horas hasta que el paciente se estabilice, posteriormente dos veces al día y siempre inmediatamente antes de la siguiente inyección. Debe tenerse en cuenta que la semivida de la proteína C se puede acortar gravemente en ciertas situaciones clínicas como la trombosis aguda con púrpura fulminante y necrosis cutánea.

Si la respuesta a la inyección de CEPROTIN es satisfactoria, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una administración cada 12 horas que garantice una actividad valle de proteína C >25 %.

Si usted recibe administración profiláctica de proteína C, se pueden necesitar niveles valle más altos en situaciones que presenten un riesgo aumentado de trombosis (tales como infección, trauma o intervención quirúrgica). Profilaxis a largo plazo:

Para el tratamiento profiláctico a largo plazo, se recomienda una dosis de 45 a 60 UI/kg cada 12 horas. Se deben realizar mediciones de la actividad de la proteína C para asegurar niveles valle del 25 % o mayores.

En casos raros, en pacientes a los que no se les pudo realizar la administración intravenosa, la perfusión subcutánea de 250 - 350 UI/kg fue capaz de producir niveles plasmáticos terapéuticos de proteína C.

Si tiene una enfermedad hepática o renal, por favor informe a su médico, dado que tendría que ajustarle el tratamiento de la forma adecuada.

Tratamiento combinado:

Si usted cambia a profilaxis permanente con anticoagulantes orales, la sustitución de la proteína C sólo se suspenderá cuando se obtenga una anticoagulación estable (ver "información importante sobre algunos de los componentes de CEPROTIN").

Al inicio de un tratamiento combinado con anticoagulantes (especialmente antagonistas de la vitamina K) y proteína C, deben mantenerse niveles estables de actividad de la proteína C por encima de 0,25 UI/ml antes de iniciar la anticoagulación. Se recomienda una supervisión estrecha del índice

internacional normalizado (IIN). En la combinación de concentrado de proteína C y anticoagulantes orales, el nivel valle de proteína C debe mantenerse en un 10 % o mayor.

Su médico podrá ajustar su tratamiento de la forma adecuada si usted tiene resistencia a la PCA, lo que constituye un factor de riesgo tromboembólico que está presente en hasta el 5% de la población de Europa.

### **Administración**

CEPROTIN le será administrado por inyección intravenosa tras reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable, con agua esterilizada para preparaciones inyectables. Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que usted recibe una dosis de CEPROTIN para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reconstituya el polvo liofilizado de CEPROTIN para solución inyectable con el disolvente que se suministra (agua esterilizada para preparaciones inyectables) utilizando la aguja de transferencia estéril. Haga girar suavemente el vial hasta que se haya disuelto todo el polvo.

Una vez reconstituida, se extrae la solución con la aguja filtro estéril y se pasa a una jeringuilla desechable estéril. Debe utilizarse una aguja filtro estéril nueva para cada vial de CEPROTIN reconstituido. La solución debe desecharse si contiene partículas visibles.

La solución reconstituida debe ser administrada inmediatamente, por inyección intravenosa.

CEPROTIN debe administrarse a una velocidad de inyección máxima de 2 ml por minuto. En niños con peso corporal inferior a 10 kg, la velocidad de inyección no debe exceder de 0,2 ml/kg/min.

La solución no utilizada, los viales vacíos y las agujas y jeringas utilizadas deben ser eliminados adecuadamente.

La frecuencia y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de su déficit de proteína C, de los resultados de la determinación de los niveles de proteína C en su plasma, así como de la localización y el grado de la trombosis.

En caso de trombosis aguda, puede administrarse CEPROTIN cada 6 horas. Según disminuya la tendencia a la formación de trombos puede reducirse la frecuencia.

### **Si usa más CEPROTIN del que debe**

Se recomienda cumplir con el nivel de dosis y frecuencia de administración recomendada por su médico. En caso de administrar más CEPROTIN del recomendado, informe a su médico tan pronto como sea posible.

### **Si olvidó usar CEPROTIN**

No aplicable.

### **Si interrumpe el tratamiento con CEPROTIN**

No deje de usar CEPROTIN sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede notar alguno de los siguientes efectos adversos después de la administración de CEPROTIN:

- Como con cualquier medicamento administrado por perfusión en vena, es posible que se produzcan reacciones alérgicas incluyendo reacciones intensas y que pongan en peligro la vida (anafilaxia).  
Debe estar advertido de los signos iniciales de reacciones alérgicas tales como ardor y picor en la zona de inyección, escalofríos, rubor, exantema, urticaria, dificultad para respirar, náuseas, dolor de cabeza, letargo, descenso de la presión sanguínea y opresión del pecho.
- Los siguientes efectos adversos fueron observados raramente durante ensayos clínicos (menos de 1 caso por 1.000 administraciones proporcionadas a pacientes): manchas con inflamación (urticaria), picor (prurito), erupción y mareo.
- En la experiencia poscomercialización se ha observado inquietud, aumento de la sudoración y dolor y enrojecimiento en la zona de inyección.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de CEPROTIN**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el envase en el embalaje exterior original para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de CEPROTIN**

Polvo:

- El principio activo es proteína C humana
  - Los demás componentes son albúmina humana, citrato trisódico dihidratado y cloruro sódico.
- Disolvente: Agua para preparaciones inyectables

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

CEPROTIN se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable y es un polvo o sólido fácilmente desmenuzable de color blanco o blanquecino. Después de la reconstitución la solución es de incolora a ligeramente amarillenta y transparente a ligeramente opalescente y esencialmente libre de partículas visibles.

Cada envase también contiene una aguja de transferencia y una aguja filtro.

## **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Ελλάδα**

Takeda Ελλάς ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

### **España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

### **France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Malta**

Takeda HELLAS SA  
Tel: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς ΑΕ  
Τηλ.: +30 2106387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto: .**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.